

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

IMPACTO DAS INTERVENÇÕES DO FARMACÊUTICO
CLÍNICO NO CUIDADO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Gabriela Andrade Conrado Carvalho

São Cristóvão/SE

Dezembro, 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

IMPACTO DAS INTERVENÇÕES DO FARMACÊUTICO
CLÍNICO NO CUIDADO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Gabriela Andrade Conrado Carvalho

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lucindo José Quintans Júnior

São Cristóvão/SE

Dezembro, 2018

CARVALHO / GABRIELA ANDRADE
CONRADO

IMPACTO DAS INTERVENÇÕES

2017

Ficha catalográfica elaborada conforme normas da Biblioteca Central / UFS

Carvalho, Gabriela Andrade Conrado

Impacto das intervenções do farmacêutico clínico no cuidado de pacientes oncológicos: Uma revisão sistemática - São Cristóvão, 2018.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Lucindo José Quinstans Júnior

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-reitora de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Câncer 2. Serviço clínico farmacêutico 3. Desfechos em saúde
4. Oncologia I. Título

Gabriela Andrade Conrado Carvalho

IMPACTO DAS INTERVENÇÕES DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NO CUIDADO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Núcleo de
Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal de
Sergipe como requisito final à obtenção do
grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas.

Aprovada em: ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. Lucindo José Quintans Júnior

1º Examinador: Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho

2º Examinador: Prof. Dr. Giselle de Carvalho Brito

PARECER

RESUMO

Introdução: O câncer é um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo e sua terapia tornou-se altamente especializada e bem avançada nos últimos anos. Embora as atividades realizadas por farmacêuticos na terapia oncológica tenha aumentado nos últimos anos, há uma carência de revisões sistemáticas sobre o tema. **Objetivo** do estudo é mostrar o impacto dos serviços de farmácia clínica em pacientes com câncer. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática, onde foram incluídos estudos de intervenção quase-experimentais, coorte, caso-controle e ensaios clínicos. A seleção dos estudos foi realizada nas bases de dados COCHRANE, Embase, PubMed, SCOPUS e Web of Science. **Resultados:** A busca inicial identificou 4.863 estudos, que após o processo de seleção resultaram em 10 estudos incluídos na revisão. Os principais serviços farmacêuticos reportados nos estudos foram a identificação de eventos adversos a medicamentos e PRM's, melhora na qualidade de vida, controle da dor, atividades educacionais, satisfação do paciente, manejo de terapias/pacientes específicos. **Conclusões:** Os serviços farmacêuticos podem melhorar a qualidade de vida global, PRMs e otimizar a quimioterapia para pacientes com câncer e reduzir custos médicos. A intervenção farmacêutica diminui significativamente a incidência de vômitos e aumenta a adesão de antieméticos.

Palavras-chaves: câncer, oncologia, farmácia clínica, atenção farmacêutica.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is one of the major public health problems worldwide and its therapy has become highly specialized and well advanced in recent years. Although the activities performed by pharmacists in cancer therapy have increased in recent years, there is a lack of systematic reviews on the subject.

The aim of this study is to show the impact of clinical pharmacy services in cancer patients. **Method:** A systematic review was performed, including quasi-experimental intervention, cohort, case-control, and clinical trials. The selection of the studies was carried out in the COCHRANE, Embase, PubMed, SCOPUS and Web of Science databases. **Results:** The initial search identified 4,863 studies, which after the selection process resulted in 10 studies included in the review. The main pharmaceutical services reported in the studies were the identification of adverse drug events and PRMs, improvement in quality of life, pain control, educational activities, patient satisfaction, management of specific therapies / patients. **Conclusions:** Pharmaceutical services can improve overall quality of life, PRMs and optimize chemotherapy for cancer patients and reduce medical costs. Pharmaceutical intervention significantly decreases the incidence of vomiting and increases antiemetic compliance.

Key words: cancer, oncology, clinical pharmacy, pharmaceutical care.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
1 INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO 2	3
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 Câncer.....	3
CAPÍTULO 3	17
3 OBJETIVO GERAL	17
CAPÍTULO 4	18
4 DELINEAMENTO DE PESQUISA.....	18
CAPÍTULO 5	23
5 RESULTADOS.....	23
CAPÍTULO 6	37
6 DISCUSSÃO.....	37
CAPÍTULO 7	41
CONCLUSÕES	41

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (International Agency for Research on Cancer), da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo, em 2012. Em 2013, o câncer provocou mais de 8 milhões de mortes em todo o mundo e pulou da terceira principal causa de morte em 1990, para a segunda principal causa atrás apenas das doenças cardiovasculares (GBD, 2013).

O aumento da demanda por serviços farmacêuticos na oncologia tem acompanhado, naturalmente, este aumento da incidência. Neste cenário, muitos estudos evidenciam que os serviços clínicos farmacêuticos em oncologia têm um efeito positivo na qualidade de vida, segurança clínica do paciente, além do impacto econômico na redução de custos durante o tratamento.

O câncer e seus tratamentos afetam diretamente a vida do paciente, pois uma vez descoberta a doença, mudanças ocorrem em seus hábitos e modos de viver, podendo comprometer sua qualidade de vida (QV) (Chaves, 2011). A doença em si e a terapêutica podem acarretar problemas físicos, emocionais, sociais e alterar suas atividades de vida diárias (Nicolussi, 2011).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define QV como "a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações" (WHOQOL Group 1995).

Pacientes oncológicos são frequentemente submetidos a esquemas terapêuticos complexos, e recebem medicamentos não só para tratar o câncer e comorbidades, mas também para tratar a toxicidade e condições induzida por terapia relacionada ao tratamento quimioterápico (Maggiore, 2010).

O uso de medicamentos quimioterápicos de câncer está associado a eventos adversos (EAs) que vão de náusea leve a fatal mielossupressão. Durante a última década tem sido demonstrado por um certo número de estudos que a morbidade e mortalidade induzida é um dos principais problemas de saúde pública. Reconhece-se também que os agentes quimioterápicos estão associados com EAs graves que levam a prejuízos econômicos e diminuição da qualidade de vida (Kirthi et al., 2014).

O câncer impõe um fardo econômico substancial para a sociedade. Altos custos de saúde estão associados com a sua prevenção e tratamento. (Commission of the European Communities). Os custos médicos diretos de tratamento do câncer apenas nos Estados Unidos foram estimados em aproximadamente US \$ 125 bilhões em 2010 (Mariotto et. al, 2011). Tendo em conta a evolução demográfica da população e as tendências epidemiológicas em câncer, o custo deve subir para quase US \$ 155 bilhões em 2020 (Svatek et. al, 2014).

Ante ao exposto, o objetivo do presente estudo é buscar na literatura, por meio de uma revisão sistemática, estudos que descrevam os serviços de farmácia clínica realizados em oncologia e seu impacto de contribuição aos pacientes na qualidade de vida, segurança clínica e redução de custos econômicos hospitalares e ambulatoriais.

CAPÍTULO 2

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer

.O câncer é a principal causa de morte nos países economicamente desenvolvidos e a segunda principal causa de morte em países em desenvolvimento. Em 2030, prevê-se que haverá 26 milhões de novos casos de câncer e 17 milhões de mortes por câncer por ano (WCR, 2008). Além disso, a distribuição global e os tipos de câncer que hoje predominam, continuam a aumentar, especialmente em países em desenvolvimento. Países de baixa e média renda representaram cerca de metade (51%) de todos os cânceres em todo o mundo em 1975; essa proporção aumentou para 55% em 2007 e está projetado para atingir 61% em 2050 (Bray, 2006).

Câncer é o nome que se refere a uma classe de doenças, cuja característica mais comum é o crescimento anormal de células que invadem tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2011). Estas células dividem-se de forma rápida, agressiva e incontrolável, designando a formação de tumores ou neoplasias malignas (COSTA, 2012).

Os tipos de mais incidentes no mundo foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências encontradas foram mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%) (Globocan, 2012).

A estimativa para o Brasil, biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos), ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer. O perfil epidemiológico observado assemelha-se ao da América Latina e do Caribe, onde os cânceres de próstata (61 mil) em homens e mama (58 mil) em mulheres serão os mais frequentes. Sem contar os casos de câncer de pele não melanoma, os tipos mais frequentes em homens serão próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%), figurarão entre os principais. (INCA, 2016).

A quimioterapia é o método que utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral. Os efeitos terapêuticos e tóxicos dos quimioterápicos dependem do tempo de exposição e da concentração plasmática do medicamento. A toxicidade é variável para os diversos tecidos e depende do medicamento utilizado (INCA, 2016).

O quadro abaixo mostra exemplos de efeitos tóxicos dos quimioterápicos, conforme a época em que se manifestam após a aplicação.

Precoces (de 0 a 3 dias)	Imediatos (de 7 a 21 dias)	Tardios (meses)	Ultra-tardios (meses ou anos)
Náuseas Vômitos	Mielossupressão Mucosites Cistite hemorrágica devida à ciclofosfamida	Miocardiopatia Hiperpigmentação	Infertilidade Carcinogênese
Mal estar		Alopecia	Mutagênese
Adinamia	Imunossupressão	Pneumonite	Distúrbio do crescimento em crianças
Agitação	Potencialização dos efeitos das radiações	Imunossupressão	Sequelas no SNC
Exantemas		Neurotoxicidade	Fibrose/cirrose hepática
Flebites		Nefrotoxicidade	

Quadro I. Efeitos tóxicos dos quimioterápicos.

Quanto a classificação dos quimioterápicos, eles são divididos de acordo com sua ação no ciclo celular e de acordo com a sua estrutura química. As tabelas abaixo trazem a classificação dos principais quimioterápicos de acordo com a sua estrutura química, com suas aplicações em diversos tipos de câncer.

AGENTES ALQUILANTES

Tipo	Nome	Aplicações
Mostardas nitrogenadas	Mecloretamina; Ciclofosfamida	Linfoma Hodgkin; leucemias agudas, mama, ovário, pulmão, colo do útero
Etileniminas	Tiopeta; Busulfan; Hexametilmelamina	Ovário; bexiga; mama e ovário
Nitrosúreias	Carmustina; Lomustina; Semustina	Linfomas Hodgkin e não Hodgkin; melanoma; estômago; cólon
Triazenos	Dacarbazina	Hodgkin; melanoma; sarcomas

ANTIMETABÓLITOS

Tipo	Nome	Aplicações
Análogos do ácido fólico	Metotrexato	Mama; cabeça e pescoço; pulmão
Análogos da pirimidina	5- fluoracil; Citarabina	Mama; cólon, estômago, pâncreas, ovário, cabeça e pescoço, bexiga.
Análogos das purinas	6- mercaptopurina; Tioguanina	LMA e LLA

ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS

Tipo	Aplicações
Actinomicina D	Coriocarcinoma, rabdomiosarcoma, testículo
Daunorrubicina	LMA, LLA
Doxorrubicina	Sarcomas de partes moles, Hodgkin, não Hodgkin, leucemias agudas, mama, genitourinário, tireóide, pulmão, estômago, neuroblastoma
Bleomicina	Testículo, cabeça e pescoço, pele, esôfago, pulmão, linfomas
Mitramicina	Testículo
Mitomicina	Estômago, colo de útero, cólon, mama, pâncreas, bexiga, cabeça e pescoço

A quimioterapia é um tratamento em que se utilizam medicamentos capazes de destruir células neoplásicas, interferindo nas funções celulares, como na sua divisão e lise. Contudo, essas medicamentos também podem

destruir células normais do organismo, causando inúmeros efeitos adversos como náuseas, vômito, diarreia, constipação, mucosite, mielossupressão, neutropenia, plaquetopenia, anemia, entre outros (Bonassa, 2013).

2.2 Farmácia clínica

Nos últimos anos, o conhecimento sobre as atividades realizadas por farmacêuticos em oncologia clínica tem aumentado consideravelmente a partir da publicação de muitos estudos que descrevem esses serviços. Além de estudos que mostram intervenções gerais (Bremberg et al., 2006; Cioffi et al., 2011; Chan et al., 2012).

Tal como acontece com outras profissões, a profissão farmacêutica experimentou uma mudança de serviços orientados para os medicamentos, como a distribuição e manipulação, para serviços orientados para o paciente. A especialidade de farmácia oncológica desenvolveu e ganhou conhecimento e experiência para atender às demandas de expansão do sistema de saúde em matéria de cuidados oncológicos. A criação de serviços centrais para composição de medicamentos quimioterápicos e padronização dos formulários de pedidos de quimioterapia, foi uma das primeiras contribuições farmacêuticas para diminuir erros de prescrição e dosagem e aumentar a segurança na manipulação de medicamentos quimioterápicos (Liekweg, 2004).

Hepler e Strand, 1990, utilizaram o termo “Pharmaceutical Care” pela primeira vez na literatura. Esse termo foi traduzido para cuidados farmacêuticos ou atenção farmacêutica com o significado de “provisão responsável do tratamento farmacológico com o objetivo de alcançar resultados satisfatórios na saúde, melhorando a qualidade de vida do paciente”.

Em 1992, Davies e colaboradores publicaram o desenvolvimento de um sistema para quantificar as atividades clínicas do farmacêutico em um centro de câncer ambulatorial. Eles dividiram atividades clínicas em duas categorias: consulta / informação sobre medicamento e intervenções terapêuticas. Após um período de coleta de dados de 12 meses, houve um total de 246 consultas e 343 intervenções terapêuticas.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1994, discutiu o conceito de cuidados farmacêuticos, definindo o seu papel: “estender o caráter de beneficiário dos Cuidados Farmacêuticos ao público, no seu conjunto e reconhecer, deste modo, o farmacêutico como dispensador da atenção sanitária que pode participar, ativamente, na prevenção das doenças e da promoção da saúde, em conjunto com outros membros da equipe sanitária”.

A missão principal do farmacêutico é prover a atenção farmacêutica, que é a provisão responsável de cuidados relacionados com os medicamentos, com o propósito de conseguir resultados concretos em resposta à terapêutica prescrita, que melhorem a qualidade de vida dos doentes (Bisson, 2007).

A criação da especialidade “Farmácia Oncológica”, no ano de 1995, com o título “The International Society for Oncology Pharmacy Practitioners”(ISOPP) foi um fato importante para a farmácia. O objetivo da ISOPP é garantir o tratamento médico ideal para pacientes com câncer e, assim, melhorar sua qualidade de vida.

Em 2002, a American Society of Health System Pharmacists publicou diretrizes para auxiliar profissionais da saúde a melhorar seu sistema de

prevenção de erros na prescrição de antineoplásicos, seguindo recomendações da National Coordinating Council for Medication Errors Reporting and Prevention.

No Brasil, podemos destacar a publicação da RDC nº. 220 de 2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual dispõe que o responsável pela preparação da terapia antineoplásica, i.e., o farmacêutico, além de avaliar a prescrição médica no que diz respeito à viabilidade, estabilidade e compatibilidade físico-química dos componentes entre si, deve examinar a sua adequação aos protocolos estabelecidos pela equipe multidisciplinar de terapia antineoplásica e a legibilidade e identificação de registro no Conselho Regional de Medicina (CRM). Brasil.

Atualmente, a atuação do farmacêutico em oncologia é uma realidade presente em praticamente todos os serviços de quimioterapia pelo Brasil (ESCOBAR, 2010). Suas atribuições excedem a simples dispensação da prescrição médica, ou ainda a manipulação propriamente dita, uma vez que, sua atuação é importante em várias etapas da terapia quimioterápica, com objetivo de garantir assistência integral ao paciente oncológico (ANDRADE, 2009).

A atuação farmacêutica deve complementar os serviços médicos de modo a informar o paciente oncológico sobre a finalidade dos antineoplásicos e terapia de suporte utilizada, menção dos eventos adversos e possíveis interações medicamentosas. A ocorrência de efeitos adversos e como devem ser contornados e evitados também deve fazer parte da interação paciente-farmacêutico (Oliveira, 2013).

O papel dos farmacêuticos clínicos no cuidado de pacientes hospitalizados tem evoluído ao longo do tempo, com o aumento da ênfase no cuidado colaborativo e interação com o paciente. Intervenções farmacêuticas incluem economia, qualidade de vida, satisfação do paciente, medicamento adequado, eventos adversos a medicamentos e reações adversas (Peter et. al, 2006).

2.3 Intervenção da Farmácia Clínica na Oncologia

Nas últimas quatro décadas, o crescente gasto com saúde vem elevando a preocupação em relação ao melhor gerenciamento dos recursos destinados a este fim. A área da avaliação econômica em saúde abrange vários delineamentos de estudos, dentre eles as análises econômicas referentes ao uso das farmacoterapias pela população. A esta subárea da economia em saúde pode ser aplicada a denominação de farmacoeconomia (Meltzer 2001; Marin 2003).

O câncer é uma doença crônico-degenerativa, cujo perfil de morbimortalidade tem crescido, em âmbito mundial, de maneira assombrosa, e apesar das medidas de prevenção e dos avanços na terapia, está entre as doenças que mais oneram o sistema de saúde e a sociedade (Secoli, 2005).

Os custos médicos diretos de tratamento do câncer apenas nos Estados Unidos foram estimados em aproximadamente US \$ 125 bilhões em 2010 (Mariotto et. al, 2011). Tendo em conta a evolução demográfica da população e as tendências epidemiológicas em câncer, o custo deve subir para quase US \$ 155 bilhões em 2020 (Svatek et. al, 2014).

Dranitsaris, 1995, avaliou a intervenção do farmacêutico no uso de ondansetrona por um período de dez semanas, em um ensaio clínico prospectivo randomizado. O controle de náuseas e vômitos foi avaliado em todos os pacientes 24 a 72 h após a quimioterapia através de um questionário. Um total de 76% (48/63) das prescrições cumpriu as orientações hospitalares no grupo intervenção (monitorado por farmacêuticos) em comparação com 51,6% (33/64) no grupo controle ($P = 0,007$). Durante o período do estudo, os médicos em prescreveram \$757 em valor para ondansetrona em comparação com \$ 1814 no controle. Avaliação de Medicamentos uso com intervenção farmacêutico era um método eficaz de controlar os custos hospitalares desnecessárias e contribuiu para o uso adequado de ondansetrona, sem comprometer o atendimento ao paciente.

Durante o período de 12 meses, foram avaliados os custos dos erros de medicação em pacientes oncológicos e o custo potencial da interceptação destes erros para o sistema de seguro de saúde francês. Foi estimado em 92.907€, com 69.248 € (74%) atribuído à internação e 23.658 € (26%) ao custo do medicamento. Além disso, se não for recebido, os erros de medicação descritos acima seria levaram a 216 dias de hospitalização adicionais (Ranchon e colaboradores 2011).

O câncer e seus tratamentos afetam diretamente a vida do paciente, pois uma vez descoberta a doença, mudanças ocorrem em seus hábitos e modos de viver, podendo comprometer sua qualidade de vida (QV) (Chaves, 2011). A doença em si e a terapêutica podem acarretar problemas físicos, emocionais, sociais e alterar suas atividades de vida diárias (Nicolussi, 2011).

A QV foi definida pelo grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde como a percepção do indivíduo de sua posição no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. (OMS, 1995). Nesta definição fica implícito que o conceito de QV é subjetivo, multidimensional e que inclui elementos de avaliação positivos e negativos (WHOQOL, 1999).

Os papéis dos farmacêuticos oncológicos são essenciais para melhorar a qualidade de vida através de aconselhamento tratamento, acompanhamento de terapia de suporte medicamentoso, educação do paciente através de programas específicos, revisão e atualização de diretrizes locais.

O tratamento do câncer frequentemente se dirige não apenas à doença em si, mas também à dor associada ao quadro, pois esta pode reduzir a QV desses pacientes (National Comprehensive Cancer Network, 2010; Minton, 2008; Loprinzi, 2008). Pacientes com dor decorrente de câncer frequentemente experimentam mais de um tipo de dor (neuropática, nociceptiva ou mista), que pode ser constante ou intermitente. A dor do câncer pode ser causada por diversos mecanismos, como invasão direta do tumor (local e sistêmica), resposta à terapia ou ao diagnóstico do câncer (cirurgia, quimioterapia ou radioterapia, e biópsia), ou problemas não relacionados ao câncer (por exemplo: hérnia de disco e neuropatia diabética) (Minton, 2008; Stanton, 2005; Lawrence, 2004).

Fatores psicossociais (por exemplo: depressão, ansiedade, catastrofização e cognição) podem influenciar a percepção da dor e contribuir para a intensidade da dor total (Yates, 2005). O tratamento segundo essas diretrizes apresenta eficácia de 70 e 90% em todos os tipos de dor oncológica,

com a prescrição de analgésicos simples, opioides e adjuvantes por via oral (Lawrence, 2004).

A fadiga também é um sintoma comum entre os pacientes com câncer, 1-4 e muitos estudos têm relatado a prevalência de fadiga relacionada ao câncer (CRF) como superior a 60% 0,4-6 CRF tem sido identificada como a condição mais angustiante afetando relacionada à saúde qualidade de vida (QV), mas está sob reconhecido por médicos (Yates, 2008).

Obstipação e diarreia são altamente prevalentes em pacientes com câncer que são sintomas físicos desagradáveis e influenciar negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Há muitas possíveis causas de obstipação e diarreia relacionada com o cancro, incluindo fatores fisiológicos, fatores psicológicos, drogas, dieta e tratamento do câncer (Clemens, 2008).

Em um estudo prospectivo, randomizado, controlado em pacientes com *Helicobacter pylori*, Al-Eidan et al. mostrou que os pacientes no grupo de intervenção farmacêutico clínico tinham significativamente maior adesão ao regime de medicação em comparação com o grupo de controle (92,1% versus 23,7%, $P = 0,02$) (Eidan, 2002).

Lihara et. al, 2012 avaliou a intervenção do farmacêutico na correta utilização de medicamentos anti-eméticos. O tempo gasto em educação do paciente e monitoramento de reações adversas foi de 75h por mês, que resultou em melhor controle de náusea induzida pela quimioterapia, com a redução do custo para o antiemético em 16%.

A gestão de medicamentos de pacientes com câncer é complexa, pois integra vários agentes (quimioterapia, cuidados de apoio e medicamentos para co-morbidades) (Levêque, 2014). O uso de medicamentos quimioterápicos de câncer está associado a eventos adversos (EAs) que vão de náusea leve a fatal mielossupressão. Durante a última década tem sido demonstrado por um certo número de estudos que a morbidade e mortalidade induzida é um dos principais problemas de saúde pública. Reconhece-se também que os agentes quimioterapêuticos estão associados com eventos adversos (EA) graves que levam a prejuízos econômicos e diminuição da qualidade de vida (Kirthi et al., 2014).

Relatórios de Eventos Adversos (EAs) é obrigatório em investigação clínica para garantir a segurança dos pacientes e compreender os perfis de toxicidade dos tratamentos. Existem três categorias gerais de EAs no tratamento oncológico: 1) eventos em laboratório (por exemplo, neutropenia), 2) observáveis / mensuráveis eventos (por exemplo, ruptura da retina), e 3) sintomática de eventos adversos (por exemplo, náuseas) (Hay et al., 2014).

Um evento adverso a medicamento (EAM) pode ser associado a erros, podendo ser evitável, ou prevenível. Os erros de medicação são muito mais comuns do que EAM. Em um estudo, os erros de medicação foram encontrados em 5,3% das prescrições, embora muitas vezes não resultem em danos (Bates et. al., 1997).

Um dos papéis importantes dos farmacêuticos na quimioterapia é prevenir ou aliviar reações adversas a medicamentos (RAMs), associados com medicamentos quimioterápicos uma vez que a quimioterapia é muitas vezes acompanhada de uma variedade de RAMs, incluindo náuseas, vômitos,

mielossupressão, moléstias infecciosas, mucosite oral, neuropatia periférica, diarreia, dermatite, falha renal ou hepática aguda, insuficiência cardíaca congestiva, a alopecia, e assim por diante (Lihara 2012).

No estudo de Nerich e colaboradores (2010), estima-se que a taxa média de erros de prescrição de medicamentos antineoplásicos é de 15 erros por 1000 prescrições. Embora apenas 10% dos erros de medicação possam resultar em um evento adverso, eles têm um impacto significativo para pacientes, famílias, profissionais de saúde e sobre morbidade e mortalidade (Calabrese et al.,2001; Barker et al.,2002). O relatório "Errar é humano", do Instituto de Medicina estimou que entre 44.000 e 98.000 pacientes morrem a cada ano nos EUA, como resultado de erros médicos.

Ranchon e colaboradores (2011), durante um período de estudo de 12 meses com pacientes oncológicos, observou que a unidade de farmácia recebeu 6, 607 prescrições correspondentes a 22, 138 fármacos anti-cancerígenos distintas. No total, 449 erros de medicação foram detectados durante o processo de uso de medicamentos, envolvendo 341 prescrições. Aproximadamente 91% (408/449 erros) dos erros de medicação foram devidos a prescrições inadequadas, com 405 sendo interceptadas. No total, 7,6% (31/405) erros estavam ligados à escolha do regime antineoplásico. Em 48% (196/405) casos, as prescrições estavam incompletas, com falta de dados, enquanto que em 40,9% (167/405) casos, foram registradas doses de medicamento erradas.

CAPÍTULO 3

3 OBJETIVO GERAL

- Avaliar qual o impacto das intervenções do farmacêutico clínico no tratamento de pacientes oncológicos.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar quais intervenções farmacêuticas são aplicáveis no tratamento oncológico;
- Avaliar os desfechos clínicos, humanísticos e econômicos;
- Avaliar o delineamento metodológico dos estudos;
- Descrever os principais resultados dos estudos e o impacto das intervenções nos pacientes;
- Apontar as limitações e vieses dos estudos.

CAPÍTULO 4

4 DELINEAMENTO DE PESQUISA

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com a declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Esta declaração fornece informações essenciais sobre a metodologia e desenvolvimento de revisões sistemáticas como as seguintes: terminologia, formulação da questão de pesquisa, identificação de estudos e de processamento de dados, a qualidade do estudo, o risco de viés, a combinação de dados (além da seleção de estudo) ou resultados de viés de publicação.

O tema do estudo não tem registro no PROSPERO. Ao colocar as palavras chaves no PROSPERO: pharmacist, pharmaceutical care, cancer e oncology, foi constatado 1776 registros e nenhum fala sobre revisão sistemática do impacto do farmacêutico no tratamento de pacientes oncológicos. PROSPERO é um banco de dados internacional de registro de revisões sistemáticas, desenvolvido pelo Center for Reviews and Dissemination (CRD) da Universidade de York na Inglaterra. O objetivo do registro é fornecer uma lista detalhada de revisões sistemáticas registradas evitando a duplicação não planejada e permitir a comparação de métodos de revisão relatados com o que estava previsto no protocolo.

Pergunta da Pesquisa

Qual o impacto dos serviços de Farmácia Clínica no tratamento de pacientes oncológicos?

Critérios de elegibilidade

A amostra foi composta por estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados e controlados), estudos quasi-experimentais (estudos controlados antes e depois) e observacionais comparativos (coortes e caso-controle), publicados de janeiro de 2000 a maio de 2016, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Além disso, os artigos indexados repetidamente em dois ou mais bancos de dados foram considerados apenas uma vez. Nesta revisão sistemática foram excluídos artigos teóricos, relatos de casos, estudos descritivos, estudos transversais, resumos de congressos, cartas ao editor, resultados e relatórios de prêmios, estudos que focaram na avaliação de ferramentas, estudos realizados em ambientes distintos incluindo hospital e ambulatório, sem que haja avaliação de resultados separados, estudos no qual não há desfechos associados aos serviços farmacêuticos, estudos em pacientes pediátricos, como também aqueles que não apresentavam o resumo ou texto completo.

Estratégia de Busca

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados COCHRANE, PubMed, SCOPUS, Web of Science e EMBASE. Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos. Para identificação dos artigos foram utilizados os seguintes descritores do Medical Subject Headings (MeSH): “pharmaceutical services”, “pharmacy service”, “pharmaceutical care”, “pharmacists”, “clinical pharmacists”, “clinical pharmacy”, “cancer”, “oncology”. Para abranger a pesquisa às demais línguas e agrupar uma gama maior de publicações, cada palavra-chave descrita anteriormente foi agrupada através do operador booleano “OR” a seus sinônimos e subcategorias nas três línguas usando o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Os

descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados por meio dos operadores booleanos (OR, AND e NOT).

Processo de Seleção dos Estudos

Dois revisores de forma independente conduziram a avaliação inicial de títulos relevantes, posteriormente resumos e por fim texto completo. A partir desta ação, foi criada uma coleção de estudos a serem avaliados pelos revisores. As divergências de seleção foram resolvidas através de discussão com um terceiro revisor (juiz), e pela obtenção de consenso. Após reunião de consenso foram excluídos artigos que não possuíam dados que se enquadrarem no objetivo desta revisão. A estatística Kappa de Cohen foi utilizada para medir a confiabilidade entre os avaliadores em cada etapa do processo de seleção.

Avaliação da Qualidade Metodológica e risco de vies

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos experimentais foi realizada utilizando a escala tema de JADAD, onde a pontuação varia de 0 a 5 pontos, onde um estudo é considerado de má qualidade se obtiver pontuação abaixo de 3 pontos. A escala de Newcastle-Ottawa foi utilizada para avaliação da qualidade metodológica dos estudos de coorte e caso-controle. Essa escala foi desenvolvida para avaliar a qualidade de estudos observacionais e contém oito itens que analisam três dimensões: seleção, comparabilidade e resultado (em caso de estudo de coorte) ou exposição (caso-controle). Para cada item há uma série de opções em que aquela que reflete melhor a qualidade é pontuada por uma estrela, e quanto maior a quantidade de estrelas mais elevada é a qualidade do estudo. Essa escala pontua entre zero e

nove pontos. Estudos com pontuação igual ou superior a seis foram considerados de boa qualidade metodológica.

Síntese dos Dados e desfechos de interesse

Os trabalhos resultantes da busca eletrônica foram revisados manualmente de forma independente por dois revisores onde nesse momento foram categorizados de acordo com o tipo de estudo, avaliadas a qualidade dos trabalhos e realizada coleta dos dados utilizando formulários padronizados previamente. As informações extraídas incluíram a identificação dos estudos (local de realização, nº de pacientes); a metodologia empregada (delineamento do estudo, tempo do estudo, variáveis coletadas, análise de dados utilizados); serviço de farmácia clínica desenvolvido (resultados obtidos; desfechos avaliados; limitações e vieses na metodologia que possam comprometer os resultados). Os desfechos do impacto dos serviços de interesse para o presente estudo foram: redução de problemas relacionados ao medicamento ou eventos adversos a medicamentos relacionados ao tratamento oncológico; tempo de internação em dias; avaliação e controle da dor; controle de náuseas e vômitos; adesão à farmacoterapia; medidas educacionais; qualidade de vida; percentual de intervenções farmacêuticas; redução de custos em U\$ por fármaco; redução de custos com a assistência ao paciente em U\$.

Síntese e Análise dos Dados

Foi realizada a análise qualitativa (descritiva) dos resultados encontrados. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando-se o método

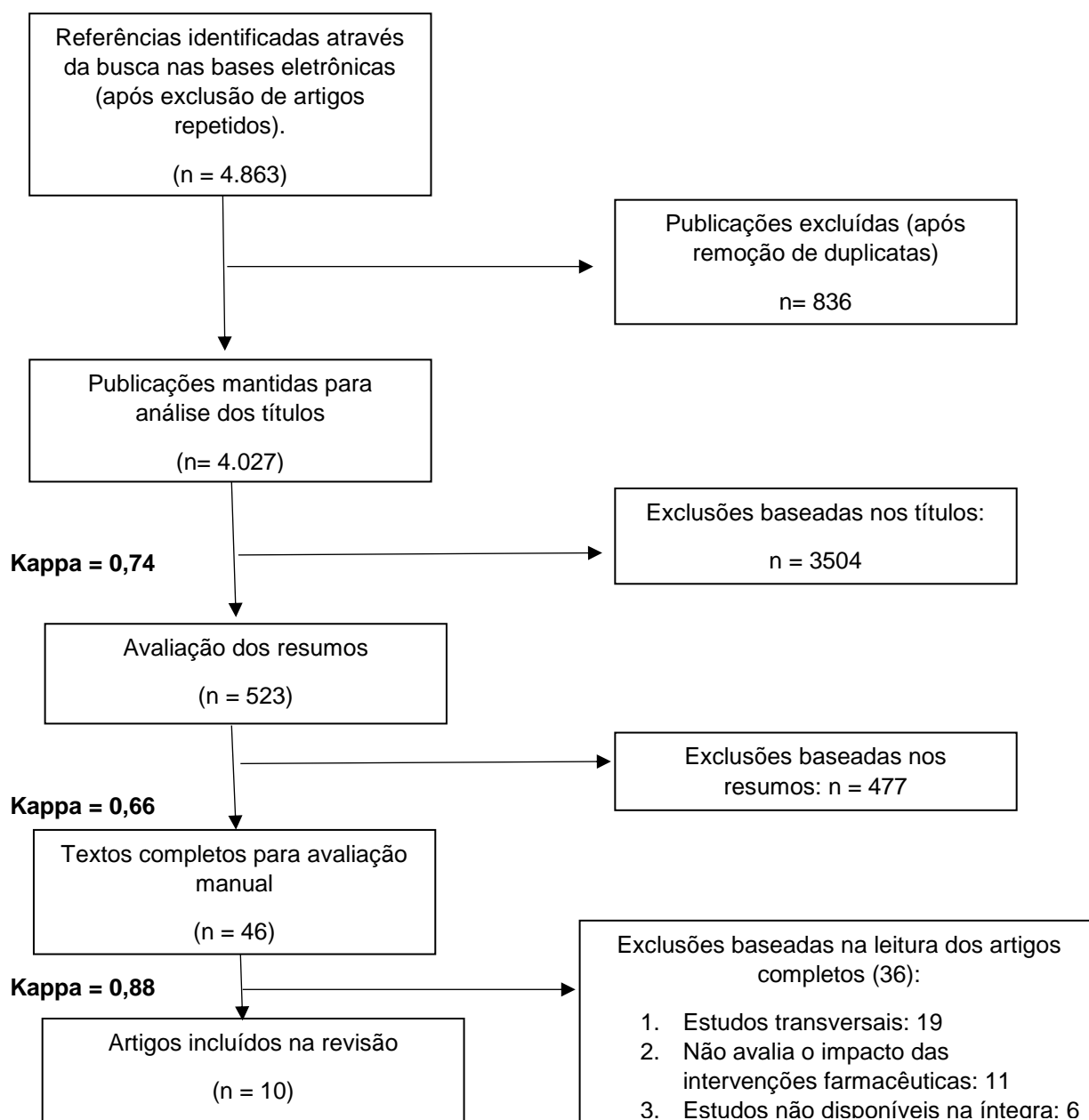
estatístico I^2 e o valor de p do teste Q . Essa análise estima o percentual de variação na estimativa do efeito devido à heterogeneidade, sendo 0 % indica não heterogeneidade entre os estudos, 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica moderada heterogeneidade, e próximo a 75% alta heterogeneidade entre os estudos. O percentual de heterogeneidade e o número de estudos encontrados serão utilizados na escolha do modelo a ser utilizado (modelo de efeito fixo ou efeitos randômicos).

CAPÍTULO 5

5 RESULTADOS

A busca inicial identificou 4.863 estudos, que após a exclusão das duplicidades resultou em 4.027 títulos, dos quais forneceram 523 resumos que foram considerados potencialmente relevantes. Após a revisão dos resumos, 46 destes foram selecionados para avaliação do texto completo, resultando em 10 estudos incluídos na revisão. A Figura 1 ilustra o processo de seleção.

Figura 1 Fluxograma de seleção dos artigos incluídos na análise



Os estudos incluídos nesta revisão totalizam uma população de 3.239 pacientes, incluindo 6 estudos em hospitais e 4 em ambulatorios. Os delineamentos metodológicos dos estudos selecionados foram estudos observacionais comparativos sendo sete estudos de coorte e três estudos experimentais (ensaio clínico). A tabela 1 representa a caracterização dos estudos incluídos na revisão.

A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando a escala NOS para os estudos de coorte, onde todos os estudos obtiveram pontuação acima de seis pontos. A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos experimentais foi realizada utilizando a escala tema de JADAD, onde todos os estudos obtiveram pontuação superior a três pontos.

Os principais serviços farmacêuticos reportados nos estudos foram à identificação de eventos adversos a medicamentos e PRM's (Chen; Wang; Chew; Coutsouvelis; Ribed), melhora na qualidade de vida (Chen et. al, , Wang et. al, Caracuel et. al.) Efeitos da assistência farmacêutica sobre a incidência de náusea e vômitos (Chen et. al, Caracuel et. al, Liekweg et. al, Lihara et. al) , controle da dor (Chen et. al), atividades educacionais (Chen et. al, Wang et. al), satisfação do paciente (Liekweg et, al, Rosa et. al) manejo de terapias/pacientes específicos (Lihara et. al) adesão de antieméticos (Caracuel et. al), desenvolvimento, comparação de dois modelos de assistência farmacêutica, com e sem a participação farmacêutica na equipe clínica, em pacientes onco-hematológicos (Cavero et. al), intervenções para redução das despesas médicas relacionadas com o tratamento de neutropenia, causada pela quimioterapia(Hayashi et. al).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Local de estudo	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração de estudo	Serviços desenvolvidos	Desfechos avaliados	Principais conclusões	Limitações
Chen et al., 2014	China	Hospital	542	Coorte	11 meses	avaliação da dor; educação; entrevistas telefônicas ou pessoais com os pacientes; prevenção e tratamento de EAMs.	média da dor; se houve náuseas, vômitos, constipação, delírio, sedação excessiva, dependência, ou outros EAs; qualidade de vida.	O estudo confirmou que um um farmacêutico liderando a equipe multidisciplinar melhorou significativamente a padronização e eficácia da terapia oncológica.	Os pacientes não foram randomizados. Os dados não estavam cegos quanto ao grupo de intervenção. Alguns dados foram obtidos por telefone.
Wang et al., 2015	China	Hospital	149	Ensaio Clínico	2 meses	assistência farmacêutica; medidas educativas (uso racional de medicamentos, orientação dietética razoável, e outros).	Qualidade de vida; reações adversas	O serviço de assistência farmacêutica pode melhorar a qualidade de vida global. O farmacêutico, contribui significativamente para reduzir os PRMs .	Número de pacientes baixo

Continuação da Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Local de estudo	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração de estudo	Serviços desenvolvidos	Desfechos avaliados	Principais conclusões	Limitações
Chew et al., 2014	Singapura	Ambulatório	Não relata. Descreve o nº de intervenções (331)	Coorte	2 meses	Intervenções feitas por farmacêuticos foram classificadas em três grandes categorias: relacionados com o medicamento, baseada nos custos e fluxo de trabalho.	Problemas relacionados a medicamentos	Cerca de metade das intervenções feitas por farmacêuticos na farmácia oncológica ambulatorial foram classificados pelos avaliadores como tendo impacto clinicamente "significativo" ou "muito significativo".	Ausência de instrumentos padronizados e validados ou métodos para avaliar o significado clínico de cada intervenção. O trabalho não foi multicêntrico.
Coutsouvelis et al., 2009	Austrália	Hospital	52	Ensaio clínico	Pré implementação: 10 meses. Pós implementação: 9 meses	As intervenções definidas como qualquer erros ou omissões em prescrição ou administração de medicamentos detectado pelo farmacêutico clínico e quaisquer	Redução de pacientes que necessitaram de intervenções; redução global no número de intervenções; redução de transferência para a UTI; terapias administradas no tempo correto.	Os farmacêuticos melhoram a continuidade dos cuidados quando seus pacientes são transferidos para outras unidades; redução dos erros e omissões das terapias específicas e também impactou positivamente sobre a administração de estas terapias.	

Continuação da Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Local de estudo	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração de estudo	Serviços desenvolvidos	Desfechos avaliados	Principais conclusões	Limitações
Caracuel et al., 2014	Espanha	Hospital	102	Coorte	4 meses	Intervenção farmacêutica constituída por: revisão de regime antiemético; diminuição de NV (dieta e outros), regime antiemético orientado por farmacêuticos; entrevista com o paciente.	vômitos; náuseas; adesão de antieméticos;	A intervenção farmacêutica diminui significativamente a incidência de vômitos na fase tardia do tratamento e aumenta a adesão de antieméticos.	Não é um estudo multicêntrico. Parte do questionário foi preenchido em casa pelos pacientes.
Liekweg et al., 2012	Alemanha	Ambulatório	98	Coorte	Não cita	A intervenção consistiu de dois componentes principais: a aplicação de um algoritmo para a profilaxia antieméticos baseadas em evidências e tratamento e aconselhamento medicação dos pacientes antes e durante suas sessões de quimioterapia.	Náusea e vômito / Qualidade de vida / Satisfação do paciente com a avaliação	Melhoria da resposta anti-emética e satisfação do paciente.	Amostra pequena. Não randomizado. Diferença na média de idade entre os dois grupos.

Continuação da Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Local de estudo	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração de estudo	Serviços desenvolvidos	Desfechos avaliados	Principais conclusões	Limitações
Ribed et al., 2015	Espanha	Hospital	249	Ensaio clínico	6 meses	Entrevistas clínicas sobre o quimioterápico; a administração correta e potenciais interações; detecção e controle de RAMs; medidas educativas para a adesão.	PRM; dano; interações medicamentosas; adesão de medicamentos; eventos adversos.	demonstra o valor da farmácia clínico relacionado aos quimioterápicos orais: detecção e resolução de erros de medicação e interações, prevenção e gestão de EAs; aumento da adesão e satisfação do paciente.	considerou-se mais importante e eticamente oferecer o serviço a todos os pacientes; pacientes do grupo controle avaliados retrospectivamente; pacientes que não falavam a língua nativa foram excluídos.
Hayashi et al., 2015	Japão	Ambulatório	108	Coorte	1 ano	Farmacêutico analisa o regime; administração e dosagem de medicamentos; contagem de neutrófilos; análise de custos	Custo total relacionado com o neutropenia (NRC) de tratamento, custos de consultas ambulatoriais e de internação.	os farmacêuticos devem intervir conforme o necessário para melhorar o cumprimento regime. A intervenção do farmacêutico pode contribuir para reduzir os custos médicos.	a contagem de neutrófilos não foi diária; a RDI (intensidade relativa da dose) foi usada como o índice de o efeito da quimioterapia. Um melhor índice seria a sobrevida global

Continuação da Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Local de estudo	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração de estudo	Serviços desenvolvidos	Desfechos avaliados	Principais conclusões	Limitações
Cavero et al., 2007	Espanha	Hospital	1939	Coorte	2 anos e 2 meses	Comparação de dois modelos de atenção farmacêutica (AF); Identificação de oportunidades de melhorar o tratamento farmacoterapêutico; realização de intervenções farmacêuticas clinicamente significativas que reduzem o risco de DRM (Morbidade relacionada ao medicamento) em pacientes onco-hematológicos.	PRM; Número de intervenções farmacêuticas;	O farmacêutico clínico melhora a qualidade da assistência farmacêutica, uma vez que oferece uma melhor oportunidade de identificar PRMs em pacientes, especialmente PRMs evitáveis; interceptar erros de medicação antes que eles causem PRM para os pacientes	principal limitação é a dificuldade em estabelecer se as diferenças observadas são devido aos diferentes modelos de AF, uma vez que a influência de possíveis fatores como o número de medicamentos prescritos, o diagnóstico e o tempo de permanência hospitalar, ou o farmacêutico que participou em cada um dos modelos estudados, não foram analisados.
Iihara et al., 2012	Japão	Ambulatório	60	Ensaio clínico	1 ano	acompanhamento EAMs; informação sobre o medicamento; controle de náusea e vômito	Redução da carga de trabalho de outros profissionais; tempo médio de medidas educativas; número de pacientes atendidos; custo financeiro	As intervenções farmacêuticas resultaram reduções dos custos em 16%.	Não cita

Caracuel et al., 2014 analisou os efeitos da assistência farmacêutica na incidência de náusea e vômitos induzidos pela quimioterapia (NVIQ) no câncer de adulto no grupo controle (GC) e no grupo de intervenção (GI), bem como a adesão dos pacientes aos antieméticos. A intervenção farmacêutica consistiu em: revisão do protocolo antiemético e orientações para os pacientes. Na fase tardia, a resposta completa (ausência de vômitos e nenhum tratamento de suporte) foi alcançada em 84,8% dos pacientes do grupo intervenção, em comparação com 69,6% no grupo controle. Em relação à ausência de vômito, a diferença foi maior (71,0 GC vs 97,0% GI). Ausência de náuseas também foi melhor no GI (61 vs. 52%). A adesão dos pacientes aumentou de 59% para 76%.

A literatura ressalta que o fracasso para (NVIQ) aumenta a probabilidade dos pacientes incorrerem a essa reação adversa em episódios posteriores (Hassan e Yusoff, 2010). No entanto, esses efeitos podem ser evitados ou limitados. Com o uso correto de tratamentos anti-eméticos, NVIQ pode ser reduzido em até 80% dos pacientes submetidos à quimioterapia (Philip and George, 2014; Jordan et al, 2014). Chen e colaboradores (2008), propuseram uma escala de 1 a 5 pontos, onde 5 como sendo mais eficaz e 1 como sendo menos eficaz, mais de 75% dos oncologistas apontaram como 4 ou acima para a eficácia dos farmacêuticos no aconselhamento antiemético. A colaboração entre os farmacêuticos oncológicos e médicos oncologistas em matéria de avaliação de riscos na emese de pacientes e seleção criteriosa dos regimes antieméticos adequados, pode levar a melhores resultados para o paciente e, finalmente, pode resultar em redução de custos.

O impacto dos serviços farmacêuticos na identificação e redução de náuseas e vômitos, eventos adversos, PRMs, custos econômicos, interações medicamentosas, intervenções farmacêuticas, são apresentados na tabela 2.

No que se refere a comparação da qualidade de dois modelos assistenciais (a centralizada, envolvendo monitorização da farmacoterapia pelo departamento de farmácia, e um modelo descentralizado, com a participação do farmacêutico na equipe clínica interdisciplinar, para identificar oportunidades de melhorar a farmacoterapia e realizar intervenções farmacêuticas) Caver e colaboradores, demonstraram que o impacto do farmacêutico clínico melhora a qualidade da assistência farmacêutica fornecida a pacientes onco-hematológicos, uma vez que oferece uma melhor oportunidade de identificar PRMs, especialmente PRMs evitáveis e realizar intervenções farmacêuticas clinicamente significativas.

Na literatura, Delpeuch e colaboradores (2015) analisaram um total de 4.393 prescrições de 489 pacientes oncológicos. O farmacêutico identificou 552 PRMs (12,6% das receitas) relacionados principalmente a antimicrobianos (59,5%). PRMs incluíram medicamentos inadequados (20,6%), indicações não tratadas (14,8%), administrações inadequadas (14,1%), subdosagem (11,7%), interações medicamentosas (14,3%), falta de acompanhamento (9,6%), sobredosagem (8,9 %), omissões de administração (3,5%) e reações adversas (2,5%). As intervenções (n = 552) levaram à descontinuação do tratamento (26,2%), ajustes de dose (21,5%), adições de medicamentos (16,9%), rotas alternativas de administração (11,7%), substituição de um medicamento por outro (10,7%). A maioria (96%) das intervenções foram aceites e aplicadas pela equipe médica.

Tabela 2: Impacto dos Serviços Farmacêuticos nos eventos adversos a medicamentos, PRMs, custos.

Estudo	Evento avaliado	Pré-intervenção	Pós- intervenção	p
Chen et al., 2014	Controle da dor (ossos);	4,2	3,1	0,038
	Dor no corpo	3,6	1,2	0,041
	Dor visceral	3,1	1,9	0,024
	Qualidade de vida	37,6	48,3	0,032
	Náusea	22,8	15,1	0,028
	Vômito	22,1	15,7	0,58
	Distúrbios relacionados a opióides:			
	Delírio	11,2	7,3	0,088
	Sedação excessiva	6,7	4,1	0,062
	Vício	0,0	1,8	—
Wang et al., 2015	Qualidade de vida	54,23	59,09	0,000
	Náusea e vômito	37,04	30,95	0,000
	Dor	31,25	23,38	0,000
	Constipação	34,70	27,22	0,001
	Diarréia	29,17	19,91	—
Caracuel et al., 2014	Constipação	38	16	0,025
	Náusea e vômito	30	28	0,034
Liekweg et al., 2012	Náusea(fase aguda)	3,3	2,0	0,131
	Náusea (fase tardia)	11,9	7,8	0,324
	Vômito(fase aguda)	0,3	0,0	<0,001
	Vômito (fase tardia)	0,1	0,0	0,002
	Sobrevida global	-8,3	0,0	0,020
Ribed et al., 2015	Reações adversas	10,2%	1,8%	Não cita
	Erro de duplicação	1,8%	0,6%	
	Erro de omissão	0,9%	2,9%	
	Dosagem superior à prescrita	6,5%	8,8%	
	Erro de dose (dosagem alta)	0,0%	18,2%	
	Interação	71,3%	48,8%	

Continuação da Tabela 2: Impacto dos Serviços Farmacêuticos nos eventos adversos a medicamentos, PRMs, custos.

Estudo	Evento avaliado	Pré-intervenção	Pós- intervenção	p
Hayashi et al., 2015	Duração do G-CSF (dias)	20,7	10,7	0,049
	O custo total de G-CSF (dias)	166,968	112,763	_____
	Custo da consulta ambulatorial (dólar)	16,825	9,306	_____
	Custo de hospitalização (dólar)	150,143	103,457	_____
	NRC (dólar / paciente)	4,394	1,944	0,044
Lihara et al.	Controle de náusea e vômito	96%	43%	<0,01
	Custo para antieméticos	147,7 dólares	124,5 dólares	<0,01
	Renda clínica mensal (ambulatório quimioterapia)	111 mil dólares	221,2 mil dólares	<0,001
	Renda anual	1,42 milhões de dólares	2,84 milhões de dólares	_____
Cavero et al., 2007	Pacientes com PRM	10,8	31,2	0,001
	PRM evitável	8,7	30,8	<0,001
	Erros de medicamento prevenível	4,5	9,8	<0,001
	Morbidade relacionada a erro de medicamento prevenível	23,5	50,0	_____
	Intervenção farmacêutica clinicamente significativa	12,4	50,7	_____

Continuação da Tabela 2: Impacto dos Serviços Farmacêuticos nos eventos adversos a medicamentos, PRMs, custos.

Estudo	Evento avaliado	Pré-intervenção	Pós-intervenção	p
Cavero et al., 2007	Pacientes que necessitaram de intervenção	100%	31,2	0,001
	Número total de intervenções	144	26	<0,001
	Média de intervenções por transferência	4,8	1,18	<0,001
	Total de erros ou omissões	83%	39%	
	Média de erros ou omissões por transferência	3.97	0,45	<0,0001
	Erros ou omissões na quimioterapia	10	2	
	Erros ou omissões com antibióticos	64	4	<0,0001
	Total de intervenções	17%	61%	
	Média de consulta por transferência	0,83	0,73	

No que se refere às intervenções educativas, dois estudos (Chen; Wang), desenvolveram programas com o objetivo de educar os profissionais médicos e pacientes, relacionados ao câncer e terapia da dor, preparação de quimioterapia e avaliação; prevenção e gestão de reações adversas aos medicamentos, minimizando efeitos colaterais / toxicidade; otimização de regimes quimioterapia, oferecendo educação e apoio psicológico a fim de melhorar o resultado e qualidade de vida dos pacientes. A tabela 3 descreve essas intervenções e seus respectivos resultados.

Na literatura, Lisa, 2014, relata que o desenvolvimento de ferramentas educacionais e implementação de programas educacionais (estratégias, por exemplo, de avaliação e redução do risco, gestão de formulário) são integrados em responsabilidades dos farmacêuticos. Além de seu papel de educadores de pacientes, farmacêuticos oncológicos são reconhecidos como um componente essencial da educação dos medicamentos para outros profissionais de saúde (por exemplo, educação experimental e didática, em serviços e programas de educação continuada). O farmacêutico oncológico é especialmente adequado e posicionado para ser responsável pelo paciente (atendimento bom e seguro), pela instituição (responsabilidade financeira) e pelos colegas de saúde e da comunidade.

Tabela 3. Impacto das intervenções farmacêuticas educacionais relacionadas ao câncer.

ESTUDO	DESCRIÇÃO DA INTERVENÇÃO	RESULTADOS
Chen et al., 2014	Os membros da equipe foram responsáveis pela formação de profissionais médicos e pacientes durante as reuniões antes do tratamento. Os membros também prepararam e divulgaram materiais educativos relacionados com a terapia da dor oncológica. A administração de medicamentos padronizados pelo farmacêutico clínico através da educação e regular monitorização do tratamento, e consulta.	Um total de 531 pacientes completaram o questionário de feedback, 259 do grupo CPGT e 272 do grupo controle. Escores significativamente mais altos no grupo de intervenção CPGT em todas as quatro perguntas: 1) Você está familiarizado com farmácia clínica? 2) Você sabe como o farmacêutico clínico contribuiu para o seu tratamento? 3) Você está satisfeito com o resultado deste tratamento? 4) Se houvesse um problema relacionado ao tratamento medicamentoso, se você procurar ajuda de um farmacêutico clínico?.
Wang et al., 2015	A assistência farmacêutica incluiu a educação sobre o medicamento (URM, dieta e outros) e serviço de aconselhamento psicológico fornecido pelo farmacêutico clínico em 2 sessões por semana durante 2 meses. Cada sessão durou durante aproximadamente 30 minutos. Farmacêuticos mantiveram pleno contato com pacientes (telefone, email) durante todo o período. Os pacientes no grupo de controle receberam apenas o serviço médico de rotina.	Os resultados mostraram que as nossas intervenções farmacêuticas obtiveram eficácia óbvia em pacientes de câncer efetivamente aumentar os conhecimentos relacionados com a quimioterapia, melhorando as emoções positivas, e corrigir alguns maus comportamentos.
Lihara et al., 2012	Informação sobre o medicamento, quimioterapia, tratamento de suporte e RAM a cada mês. O tempo médio gasto na educação do paciente foi de 32,3 minutos por paciente e número anual de educação do paciente era 1573 pacientes durante um ano antes da atribuição dos farmacêuticos, indicando que os farmacêuticos realizado educação do paciente por 75 horas em 1 mês (31% do total de horas) e 904 horas em 1 ano.	A participação de dois farmacêuticos na equipe de oncologia levou a uma redução da carga de trabalho de outros profissionais. A média do número mensal de pacientes foi significativamente maior após o envolvimento dos farmacêuticos na equipe do que antes (128 vs. 183, $P < 0,001$) e anual número de pacientes aumentou 1573-2193.

CAPÍTULO 6

6 DISCUSSÃO

Serviços farmacêuticos no manejo de terapias específicas com quimioterápicos foi reportadas por (lihara). O efeito da intervenção farmacêutica no controle de náusea e vômito em pacientes com câncer da mama que receberam uma quimioterapia de combinação de antraciclina e ciclofosfamida. A prevalência de pré-medicamentos para a prevenção de náusea e vômitos era menor antes da intervenção do que após a intervenção (43% versus 96%, $P < 0,01$). Antes de intervenção, uma combinação de granisetron por via oral e metoclopramida (nos dias 2-4) foi predominantemente prescrito para a prevenção de náusea e vômito. No entanto, após a intervenção, dexametasona por via oral (4-8 mg nos dias 2-4) e proclorperazina (5 mg nos dias 2-4) foram quase exclusivamente prescritos para a prevenção de eventos tardios. A resposta completa (sem náuseas e sem vômitos) durante períodos agudos, posteriores e globais aumentou, embora não significativamente, por 13%, 12% e 12%, respectivamente.

No que se refere ao impacto econômico das intervenções farmacêuticas, foram avaliados pacientes que desenvolveram neutropenia. Um dos principais efeitos secundários da quimioterapia é a neutropenia e é um critério de exclusão em vários regimes. Quando um paciente a desenvolve, além de diminuir a intensidade relativa da dose (RDI) prolongando o intervalo entre os ciclos, pode ser necessária a administração de granulócitos factor estimulador de colônias (G-CSF). Sob estas circunstâncias, os pacientes muitas vezes não apenas recebem tratamento inadequado, mas os custos médicos são aumentados.

Os custos foram investigados por Hayashi (2015), através do cálculo dos custos médicos diretos relacionados com neutropenia. O custo total relacionado com o neutropenia (CRN) de tratamento, incluindo os custos de consultas ambulatoriais e de internação, foi de \$ 279,731 dólares, dividido em \$ 112,763 dólares no grupo controle e \$ 166,968 dólares no grupo não controle. O CRN médio por paciente mostrou uma diferença significativa entre os dois grupos (1.944 ± 412 dólares, o grupo não controle: 4.394 ± 837 dólares, $P = 0,044$ grupo controle). O efeito económico mais de um ano foi 54,205 dólares. Custo da consulta ambulatorial (dólar) total: 26.131 dólares. Grupo controle (58 pacientes) 9.306 dólares; grupo não controle (38 pacientes) 16.825 dólares. Custo de hospitalização (dólar) total: 253.600 dólares. Grupo controle (58 pacientes) 103.457 ; grupo não controle (38 pacientes) 150.143 dólares.

A literatura descreve o estudo prospectivo em oito hospitais da Austrália, realizado por Dooley e colaboradores (2003), que teve como objetivo determinar as mudanças nos gastos com pacientes oncológicos internados pela intervenção farmacêutica realizada. Os farmacêuticos registravam as intervenções propostas e estas eram encaminhadas para a aprovação ou indeferimento por um corpo clínico independente, que calculava os gastos posteriores como, tempo de permanência, readmissão no tratamento, procedimentos médicos e recursos laboratoriais gastos. Foram documentadas um total de 1.399 intervenções, 835 das quais impactaram diretamente nos gastos com medicamentos, onde 511 intervenções tiveram impactos sobre o tempo de permanência, readmissão no tratamento e gastos laboratoriais. Houve uma economia de 231.221 dólares para os 8 hospitais, o que em 1 ano representou uma economia de 4.444.794 dólares.

A qualidade de vida foi descrita em três estudos (Chen; Wang; Liekweg). Liekweg et al., ANOOOOOOO determinou como itens para a avaliação da qualidade de vida: capacidades física, emocional, cognitiva e social, fadiga, náusea e vômito, dor, dispinéia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras, a partir do questionário EORT QLQ-C30. Os resultados relativos da qualidade de vida mostraram que a saúde global como um determinante da qualidade de vida global foi significativamente melhorada no grupo de intervenção.

Wang e colaboradores também utilizaram o questionário EORT QLQ-C30, onde os resultados mostraram que os aumentos da função cognitiva e emocional foram significativamente no grupo intervenção ($P < 0,05$). Ffadiga, náuseas / vômitos, dor, distúrbios do sono, constipação e diarréia também diminuíram significativamente no grupo intervenção ($P < 0,05$).

Chen e colaboradores definiram a qualidade de vida a partir das reações gastrintestinais (constipação, náusea e vômito), onde a incidência de eventos advseros gastrintestinais foram significativamente menores no grupo intervenção (constipação: $p = 0,041$; náusea: $p = 0,028$ e vômito: $p = 0,035$) e a qualidade de melhorou ($p = 0,032$).

Qualidade de vida como um constructo multidimensional está sujeita a uma grande variabilidade e vários fatores que influenciam diferentes personalidades (Por exemplo, otimista ou pessimista), bem como estratégias de enfrentamento afetar a qualidade de vida substancialmente (Carver 2003; Schou 2005).

A literatura afirma que os atores de risco funcional e de saúde devem ser identificados para ajudar a estratificar a qualidade de vida (QV) e informar se a intervenção terapêutica está sendo apropriada para o doente, pois de acordo com os trabalhos de (SPRANGERS e AARONSON 1992; LOPRINZI et al. 2004) as informações clínicas coletadas diretamente do paciente são parte importante para determinar e estratificar a QV (SPRANGERS e AARONSON 1992; HERNDON et al. 1999; LOPRINZI et al. 2004; CLAASSENS et al. 2011).

Existem controvérsias e discussões sobre qual seria o instrumento mais adequado para avaliar QV devido aos seus aspectos subjetivos e multidimensionais. Não existe um padrão-ouro. A escala EORT QLQ-C30 incorpora cinco escalas funcionais (física, papel, cognitivo, emocional, social), três escala de sintomas (fadiga, dor, náuseas e vômitos), uma escala global de status / QV saúde e itens únicos avaliação de sintomas adicionais que são comumente relatados por pacientes com câncer (dispnéia, perda de apetite, insônia, constipação, diarreia).

CAPÍTULO 7

CONCLUSÕES

A avaliação dos estudos incluídos na revisão evidencia que embora os estudos individuais apresentem diferentes métodos de mensuração de desfechos e adotem diferentes abordagens de identificação, os serviços farmacêuticos clínicos em pacientes oncológicos têm um impacto positivo na identificação, redução de eventos adversos a medicamentos, incluindo erros de medicação. Adicionalmente, as intervenções educativas direcionadas à adesão de medicamentos, aumentam o conhecimento da equipe e reduz eventos relacionados a esse processo, como também reflete em redução da carga de trabalho de outros profissionais. A avaliação do impacto econômico, apresentou a redução de custos com medicamentos, como também a redução significativa dos custos. Ademais, não foi demonstrado impacto sobre o tempo de internação, tempo de internação hospitalar e na mortalidade em pacientes que receberam intervenções farmacêuticas.

ARTIGOS SELECIONADOS PARA A REVISÃO

Jian Chen, et al. Impact of a Clinical Pharmacist-Led Guidance Team on Cancer Pain Therapy in China: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014.

YanWang, Huimin Wu, Feng Xu. Impact of Clinical Pharmacy Services on KAP and QOL in Cancer Patients: A Single-Center Experience. *BioMed Research International* Volume 2015

Cindy Chew, Joen Chiang and TT Yeo. Impact of outpatient interventions made h. at an ambulatory cancer centre oncology pharmacy in Singapore. *J Oncol Pharm Practice* 2015, Vol. 21(2) 93–101

John Coutsouvelis et al. Implementation of a pharmacist-initiated pharmaceutical handover for oncology and haematology patients being transferred to critical care units. *Support Care Cancer* (2010) 18:811–816.

Fátima Caracuel et al. Influence of pharmaceutical care on the delayed emesis associated with chemotherapy. *Int J Clin Pharm* (2014) 36:287–290

Andrea Liekweg et al. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian câncer. *Support Care Cancer* (2012) 20:2669–2677

Almudena Ribed et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm* (2016) 38:280–288

Makoto Hayashi et al. Pharmacoeconomic effect of compliance with pharmacist's intervention based on câncer chemotherapy regimens: a cohort study. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* (2015) 1:10

E. Cavero Rodrigo et al. Quality assessment of two pharmaceutical care models for oncohaematological patients *Farm Hosp* Vol. 31. N.º 4, pp. 231-237, 2007

Hirotooshi Iihara et al. Pharmacists contribute to the improved efficiency of medical practices in the outpatient câncer chemotherapy clinic *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 18 (2012).

REFERÊNCIAS

Alexandre Chan, Vivianne Shih, Lita Chew. Evolving roles of oncology pharmacists in Singapore: A survey on prescribing patterns of antiemetics for chemotherapy induced náusea and vomiting (CINV) at a cancer centrey. *J Oncol Pharm Practice* (2008) 14: 23–29

Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, Betti M, Sarti S, Soru G, Cruciani G, Di Maio M, Andrea B, Deuson RR. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 2007; 15:179–185.

Bender CM, McDaniel RW, Murphy-Ende K, Pickett M, Rittenberg CN, Rogers MP, Schneider SM, Schwartz RN. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin J Oncol Nurs* 2002;6:94–102.

Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, Verweij J. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: The influence of 5HT3 antagonists. *Br J Cancer* 1997;76:1055–1061.

Booth A, Wright K, Outhwaite H: Centre for Reviews and Dissemination databases: value, content, and developments. *Int J Technol Assess Health Care* 2010; 26:470-472.

Buteau A, Seideman CA, Svatek RS, et al. What is evaluation of hematúria by primary care physicians? Use of electronic medical records to assess practice patterns with intermediate follow-up. *Urol Oncol* 2014;32: 128-24

Carver CS, Lehman JM, Michael HA (2003) Dispositional pessimismo predicts illness-related disruption of social and recreational activities among breast cancer patients. *J Pers Soc Psychol* 84:813–821
Chaves PL, Gorini MIPC. Qualidade de vida do paciente com câncer colorretal em quimioterapia ambulatorial. *Rev Gaúcha Enferm.* 2011; 32(4):767-73.

Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM, Tattersall MH. On the receiving end—Patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:203–208.

Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions on action against cancer: European partnership. http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/docs/com_2009_291.en.pdf (accessed Oct 1, 2013)

GBD 2013. Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-171.

Griffin AM, Butow PN, Coates AS, Childs AM, Ellis PM, Dunn SM, Tattersall MH, Levêque D, Delpuech A and Gourieux B: New anticancer agents: Role of clinical pharmacy services. *Anticancer Res* 34: 1573-1578, 2014

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-56.

Hassan, B.A., Yusoff, Z.B., 2010. Negative impact of chemotherapy on breast cancer patients QOL - utility of antiemetic treatment guidelines and the role of race. *Asian Pac. J. Cancer Prev.: APJCP* 11 (6), 1523–1527.

Higgins JPT, Altman DG. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.0.1. The Cochrane Collaboration; 2008. <http://www.cochrane-handbook.org> (accessed on 20/May/2016).

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, Macquay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; v.17(1),p.1-12

Jordan, K., et al., 2014. International antiemetic guidelines on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. *Eur. J. Pharmacol.* 722, 197–202.

Livia Soldatelli Oliboni, Aline Lins Camargo. Validação da prescrição oncológica: o papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. *Rev HCPA* 2009;29(2):147-152.

Lisa Marie Holle, Laura Boehnke Michaud. Oncology Pharmacists in Health Care Delivery: Vital Members of the Cancer Care Team. *Journal of Oncology Practice*. Vol. 10, Issue 3

Lotan Y, Svatek RS, Krabbe L-M, et al. Prospective external validation of a bladder cancer detection model. *J Urol* 2014; 192: 1343-8

Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. *The oncologist express* April, 24. 2010.

Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:117–28

Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69(1-2):1- 18.

Michael J. Dooley, Karen M. Allen, Christopher J. Doecke, Kirsten J. Galbraith, George R. Taylor, Jennifer Bright, Dianne L. Carey A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals *Br J Clin Pharmacol* 57:4 513–521

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *British Medical Journal* 2009; 339:b2535.

Molassiotis A, Yam BMC, Yung H, Chan FYS, Mok TSK. Pretreatment factors predicting the development of postchemotherapy nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2002; 10:139–145.

Nicolussi AC, Sawada NO. Qualidade de vida de pacientes com câncer de mama em terapia adjuvante. *Rev Gaúcha Enferm.* 2011; 32(4):759- 66.

O.N.S. Know the basic of CINV. Available from: <https://www.ons.org/node/1209> (accessed 19.12.14.).

Philip, C., George, B., 2014. An evidence practice gap in antiemetic prescription with chemotherapy. *J. Pharm. Care* 2 (1), 22–26.

Sabino MA, Mantyh PW. Pathophysiology of bone cancer pain. *J Support Oncol* 2005;3(1):15-24.

Schou I, Ekeberg O, Ruland CM (2005) The mediating role of appraisal and coping in the relationship between optimism/pessimism and quality of life. *Psychooncology* 14:718–727

Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25:603-5.

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Disponível em <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>: Acesso em: 19 de fevereiro de 2015.

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Disponível em: Acesso em: 19 de fevereiro de 2015.

WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med 1995; 41:1403

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed on 20/May/2016).